

Aus der Chirurgischen Klinik und -Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. Fritz Linder

Ergebnisse der therapeutischen und
prophylaktischen Medikation mit dem
Breitband-Antibioticum Sigmamycin

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1963

vorgelegt von
Wolfgang Rummel
aus Dresden

Aus der Chirurgischen Klinik und -Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. Fritz Linder

ERGEBNISSE DER THERAPEUTISCHEN UND
PROPHYLAKTISCHEN MEDIKATION MIT DEM
BREITBAND-ANTIBIOTICUM SIGMAMYCIN.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
ander

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Rummel
aus Dresden

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt

Referent: Professor Dr. med. Wolfgang Schütz

Korreferent: Professor Dr. med. Hermann Franke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.5.1963

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A: <u>Allgemeiner Teil</u>	
Chirurgische Infektionen	5
Der Staphylococcen-Hospitalismus	8
Die Situation an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin	14
Was ist Sigmamycin	15
Sigmamycin im Spiegel der klinischen Literatur	15
 B: <u>Spezieller Teil</u>	
Untersuchungen über die therapeu- tischen Erfolge mit Sigmamycin	18
Ergebnisse einer Sigmamycin-Prophylaxe ..	40
Infektkomplikationen unter der Medikation ..	50
Zur Bakteriologie der Wundinfektionen	52
Zusammenfassung der Erfolge und Mißerfolge	54
Literaturverzeichnis	56

Chirurgische Infektionen stören den Heilungsvorgang traumatisch oder operativ gesetzter Wunden. Eine große Zahl gram-positiver und gram-negativer Bakterien verursacht derartige Infektionen.

Nach BRUNNER (5) ist zwischen Monoinfektionen und den viel häufigeren Mischinfektionen (z. B. Staphylococcen und Streptococcen) zu unterscheiden. Eine Sekundärinfektion liegt dann vor, wenn zu einer Erregerart einer Wundinfektion eine weitere Erregerart infizierend hinzukommt.

Eine allgemeine Praedisposition für eine Infektion ist unter anderem gegeben bei verminderter Widerstandskraft alter Patienten, bei Kachexie, bei Hypoproteinämien bei malignen Tumoren, bei Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus, bei Durchblutungsstörungen, bei Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Grippe, Angina oder bei einer Anämie. Ferner ist an eine lokale Praedisposition (handelt es sich um aseptische oder bedingt aseptische Operationen ?) und an - indirekt damit verbunden - infektiöse Erkrankungen des Pflegepersonals (Tröpfcheninfektion !) zu denken (5, 23, 33, 37).

Somit ergibt sich die Frage der Erregerübertragung: VON REDWITZ sieht die früher so gefürchtete Luftinfektion, außer der Tröpfcheninfektion, zugunsten der Kontaktinfektion als überwunden an (35). Die Übertragung pathogener Keime durch Verbände oder durch anderweitige Berührungen der Wunden steht im Vordergrund. Begünstigend kann sich dabei natürlich das Vorhandensein von Seromen, Hämatomen, von Wundsekret, Drain- oder Nahtstichkanälen auswirken (etwa im Falle einer postoperativen Autoinfektion).

In der Systematik der chirurgischen Infektionen (41, 32) stehen die pyogenen Infektionen den putriden Infektionen gegenüber. Eine dritte Gruppe, die der spezifischen Infektion zeigt, daß spezifische Erreger spezifische Gewebsreaktionen verursachen können, wie das z. B. bei der Tuberkulose oder dem Typhus der Fall ist.

Die pyogenen Infektionen sind charakterisiert durch ein eitriges Wundsekret. Zu ihren Erregern sind zu rechnen: Staphylococcen, Streptococcen, Pneumococcen, Pyocyaneus- und Coli-Bakterien. Hierher gehören die subcutanen Phlegmonen und Abszesse, desgleichen auch die akuten - vorwiegend durch *Staphylococcus aureus haemolyticus* verursachten - Knochenmarkseiterungen (Osteomyelitis). Außerdem muß das Pleuraempyem (die Pleuritis purulenta) erwähnt werden. Es entsteht in der Regel als Folge einer Fortleitung von pyogenen Herden der Umgebung, wie Lungenabszess, subphrenischer Abszess oder Staphylococcen-Pneumonie, häufiger aber als meta- oder postpneumonisches Empyem. Die bakteriologischen Untersuchungen zeigen Staphylococcen, Streptococcen, Pneumococcen oder Influenza-Bakterien.

Die putriden Infektionen zeichnen sich durch Zersetzungs- und Fäulnisvorgänge aus, die durch anaerobe Bakterien wie Gasbrand-Bacillen (*Clostridium perfringens*, *novyi*, *septicum* und *histolyticum*) hervorgerufen werden. Es handelt sich hierbei um sporenbildende, nicht auf den Menschen angewiesene Bacillen.

Neben den spezifischen Wundinfektionen stehen die unspezifischen Infektionen:

- a. verursacht ein bestehender Primärherd durch hämatogene Aussaat neue Infektionsherde an verschiedenen Stellen des Organismus, ergibt sich eine metastatische Allgemeininfektion,
- b. kommt es dagegen nicht zu einer Ansiedlung an verschiedenen Stellen des Körpers, sondern stellt der ganze Blutkreislauf gewissermaßen den "Sitz der Infektion" dar, liegt eine nichtmetastasierende Infektion, eine Sepsis vor.
- c. *Clostridium tetani* oder *Corynebacteriaceae diphtheriae* z. B. verursachen durch ihre Toxine eine Allgemeinintoxikation.

Zur Gruppe der Wundinfektionskrankheiten sind zu rechnen:

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. der Tetanus | (<i>Clostridium tetani</i>) |
| 2. der Milzbrand | (<i>Bacillus anthracis</i>) |
| 3. das Erysipel | (Streptococcen) |
| 4. das Erysipeloid | (<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>) |
| 5. die Wunddiphtherie | (<i>Corynebacteriaceae diphtheriae</i>) |

Wegen ihrer Häufigkeit sollen hier noch im Rahmen der chirurgischen Infektionen die folgenden Krankheitsbilder hervorgehoben werden;

1. die sekundäre postoperative Pneumonie. Als Erreger kommen neben Pneumococcen, Influenza-Bakterien, Streptococcen, Milzbrandbacillen, Viren und auch Staphylococcen in Frage;
2. die Mediastinitis, die als Folge einer Fortleitung von Infekten der Pleuren und Lungen oder als Direktinfektion bei pulmonalen und cardiovasculären Operationen auftreten kann;
3. die Peritonitis: sie kann akut diffus oder circumscripht nach Perforationen des Darmes, bei Dehiszenzen nach Darmoperationen, bei Douglas- und subphrenischen Abszessen auftreten. Bakteriologische Untersuchungen zeigen immer wieder vorwiegend *Escherichia coli*, dann auch Streptococcen, Pneumo- und Staphylococcen;
4. die akute Parotitis, die in unserem Krankengut aber meistens als isolierte Infektion (Staphylococcen) aufgetreten ist.

Vor 70 Jahren noch verdienten die Streptococcen als Hospitalkeime große Aufmerksamkeit. Im Gegensatz dazu haben heute die pathogenen Staphylococcen enorme klinische Bedeutung erlangt. Ihre Anwesenheit besonders auf chirurgischen und geburtshilflich-gynäkologischen Abteilungen läßt uns mit Recht von einem Staphylococcenhospitalismus sprechen. Beispielsweise wurden in der Chirurgischen Klinik der Freien Universität bei septischen Prozessen in 75% und mehr Staphylococcen gefunden.

Bei diesen Erregern (32) handelt es sich um gram-positive Kügelchen von 0,65 - 0,9 μ Dicke, die meist in unregelmäßigen Haufen zusammenliegen. Es muß zwischen verschiedenen Staphylococcenstämmen unterschieden werden: einige Varietäten bilden goldgelbes Pigment (*Staphylococcus aureus*), einige zitronengelbes Pigment (*Staphylococcus citreus*) und wieder andere weißes Pigment (*Staphylococcus albus*). Verschiedene Staphylococcen zeigen auf Blutagarkulturen hämolytische Höfe, weshalb man auch von hämolytischen Staphylococcen spricht. Das ist aber insofern nicht ganz richtig, als das Hämoglobin nicht nur lackfarben gelöst, sondern auch zu farblosen Stoffen

fen abgebaut wird. - Diese pathogenen Staphylococcen stellen uns nun trotz der Antibiotica vor neue und umfangreiche Probleme.

Die Resistenzzunahme von Mikroorganismen ist bekannt. Neben der primären - natürlich vorhandenen - Resistenz steht die erworbene Resistenz (12, 19), die sich unter einer Chemotherapie entwickeln kann. Sie zeichnet sich durch resistente Varianten innerhalb des Erregerstammes aus. Die Ursache liegt möglicherweise in einer sprunghaften Mutation, oder in einer nicht-mutativen Adaptation. Befindet sich nämlich in einem Stamm von Mikroorganismen eine resistente Mutante, besser Variante, so lebt diese unter einer Antibiotica-Medikation weiter, während zur gleichen Zeit die noch sensiblen Keime zugrunde gehen. Diese Resistenzentwicklung ist unter anderem auch dadurch möglich, daß die Mikroorganismen beginnen, antibioticazerstörende Fermente (beim Penicillin die Penicillinase) hervorzubringen. Aber auch an eine Permeabilitätsänderung der Zellmembranen muß gedacht werden.

Unter dem sogenannten Staphylococcenhospitalismus versteht man (29) Schädigungen, die dem Patienten durch die Besonderheiten des Krankenhausaufenthaltes zugefügt werden können. Der *Staphylococcus aureus haemolyticus* ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Urheber einer Infektion. Daneben werden Hausinfektionen auch durch gram-negative Erreger wie *Bacterium proteus*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas pyocyanea* hervorgerufen (24).

Während 1945 in Europa vermutlich nahezu 100% der Staphylococcenstämme penicillin-sensibel waren, sind es heute etwa nur noch 25% (22). In diesem Zusammenhang weist RAVENHOLT u. a. daraufhin, daß den Staphylococcenerkrankungen noch immer zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt werde (34).

Der endogenen Superinfektion steht die exogene Superinfektion - auch cross-infection genannt - gegenüber. Personal und Krankenhauseinrichtungen sind Träger von Keimmateriale (16). So fanden SCHÜTZ, GÖPEL, RÜCKER beim chirurgischen Klinikpersonal an der Freien Universität 52,5 % Staphylococcenträger, davon wiederum allein 74,6% Nasen-Rachen-Träger. Im Vergleich dazu Industriearbeiter eines West-Berliner Werkes: 50,44% mit 72 % Nasen-Rachen-Trägern. Aber erst die Resistenzbestimmung ergab folgendes unterschiedliche Bild: von dem "Staphylococckenklinikpersonal" waren 65,5 % und von den Industriearbeitern nur 18,6 % resistent gegenüber Penicillin (39).

MAURER (28) fand unter 594 Neuaufnahmen 14 % Nasen-, 6% Rachen- und 4 % Nasen-Rachen-Träger. Bei den zu entlassenden Patienten waren es schon 21 % Nasen-, 10% Rachen- und 5 % Nasen-Rachen-Träger. HEIM (13) fand unter 100 Patienten 37% Träger von Staphylococcus aureus haemolyticus. 30 Kranke wiesen keine pathogenen Staphylococcen im Nasen-Rachen-Raum auf. Eine Untersuchung nach 23 Tagen Krankenhausaufenthalt ergab, daß davon 26 nunmehr auch Träger dieser Staphylococcen waren. Von diesen 26 Patienten hatten wieder 20 die gleichen Erreger wie Arzt- und Pflegepersonal. Außerdem fand man, daß 80 % aller Matratzen mit pathogenen Staphylococcen besiedelt waren.

KUNZ (20) beobachtete bei Neuaufnahmen 51% und unter entlassenen Patienten 88% Träger resistenter pathogener Staphylococcen. Und TORREY und REESE berichten aus einer geburtshilflichen Klinik, daß

6,6%	der Neugeborenen	am 1. Tage
50,0%	der Neugeborenen	am 2. Tage
62,0%	der Neugeborenen	am 3. Tage
88,8%	der Neugeborenen	vom 4. -8. Tage

Staphylococcus

pyogenes in der Nase ansiedelten (7).

Neben der Nase muß auch die Haut (im Durchschnitt befinden sich dort 25 - 30% der Staphylococcen bei einem Träger) als Aufenthalts-

ort dieser Keime angesehen werden. Ferner sind Keime der Luft und der Fußböden (KIKUTH), der Matratzen, Verbände, Handtücher von Neugeborenen und Wöchnerinnen (KNÖRR und JUNG) in Betracht zu ziehen (16, 18, 19).

Diese Beispiele zeigen deutlich, daß im Krankenhausmilieu die Zahl der Staphylococcenträger wächst. Postoperative Wundheilungsstörungen sind die Folge. Ja, es sind sogar Fälle bekannt geworden, wo geburtshilflich-gynäkologische und chirurgische Stationen geschlossen werden mußten, da das Staphylococcenmilieu eine unüberwindbare Gefahr für die kranken Patienten darstellte (2, 8, 13, 20, 21, 25, 29, 38, 39, 41, 42).

Bei Wundabstrichen an der Chirurgischen Klinik der FU ist der Staphylococcus aureus haemolyticus während 6 Jahren (1953 bis 1959) 477 mal in Reinkultur, 198

mal in Mischkultur, insgesamt also 675 mal, das sind 70,8% aller Erreger, festgestellt worden. In diesem Zusammenhang ist es interessant, die Resistenzzunahme dieses Mikroor-

Tabelle 1	1956			1957		
Supracillin	56%	13%	31%	75%	15%	10%
Tetracyclin	17%	15%	68%	22%	36%	42%
Erycin	2%	3%	95%	10%	60%	30%
Oleandomycin			100%	4%	61%	35%
	resistent	gut	sehr gut	resistent	gut	sehr gut

ganismus gegenüber verschiedener Antibiotica von 391 Wundabstrichen (Chirurg. Klinik der FU, 39) zu betrachten: Tabelle 1.

Weiter wird bei dem sich häufenden Antibiotica-Verbrauch eine Zunahme postantibiotischer, staphylococcenbedingter Enterocolitiden beobachtet (14, 15, 19, 20, 24, 27, 40). Die Ursachen liegen in einer Störung der physiologischen Darmflora. Durch das Antibioticum erfolgt ein Standortwechsel üblicher Darmbakterien. Dessen Folge kann das vermehrte Auftreten darmfremder und resistenter Mikroorganismen sein. Oder aber es erfolgt ein Befall mit pathogenen, resistenten Staphylococ-

cen unmittelbar nach einer Darmsterilisierung, die dann vorgenommen wird, wenn intra operationem eine Eröffnung des Darmlumens zu erwarten ist (10).

Die Mortalität der akut auftretenden Enterocolitis liegt etwa zwischen 35% und 45% (19). Das Antibioticum als alleinigen ätiologischen Faktor einer postoperativen Enterocolitis anzusehen, wird angegriffen (14, 26). Denn das Bild dieser postoperativen Komplikation wurde schon 1893 von FINNEY beschrieben, zu einer Zeit also, da noch keiner Chemotherapie betrieb. HELMER beobachtete beispielsweise 38 Fälle einer Enterocolitis, unter denen sich 11 Patienten befanden, die kein Antibioticum erhalten hatten. Somit handelt es sich offensichtlich um ein komplexes, nicht nur von den Antibiotica abhängendes Geschehen.

Den Nebenwirkungen der Antibiotica (etwa der Toxizität, der oft beobachteten Allergien oder der Verschleierung) kann vom Standpunkt des Hospitalismus keine Beachtung geschenkt werden (28).

Die zunehmende Resistenzentwicklung der pathogenen Staphylococcen, sowie die Zahl der damit verbundenen postoperativen Wundinfektionen sind Anlaß genug, auf Möglichkeiten zur Änderung dieser Entwicklung hinzuweisen:

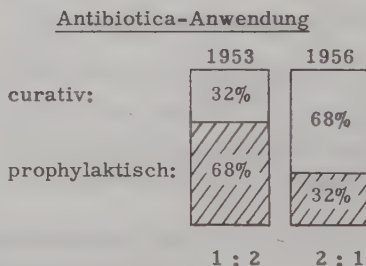
Bei der Anwendung von Antibiotica muß streng zwischen prophylaktischer und curativer Medikation unterschieden werden. Eine curative Anwendung erfolgt bei (23):

1. Chirur. Infektionen und Infektionskrankheiten
 - a. ohne Op: Osteomyelitis, Gesichtsfurunkel, Phlegmone u. a.
 - b. zur Unterstützung der Op: Peritonitis nach Appendicitis perf., infiz. Gallenwege
2. Infizierten Operationswunden
3. Pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulose
4. Lokale Applikation: u. a. Gelenkempyem, Furunkel, Ulcera.

Die prophylaktische Antibiotica-Medikation ist allgemein einer größeren Kritik unterworfen. Eine generelle Routineprophylaxe ist abzulehnen. RÜCKER, GÖPEL, SCHÜTZ weisen daraufhin, daß an der Chirurgischen Klinik der FU von 1 711 Operationen 989 unter Antibiotica-schutz und 722 Eingriffe ohne Antibioticaschutz beobachtet worden sind. Mit einer Prophylaxe registrierte man 8,5% und ohne Prophylaxe 8,4% Wundinfektionen postoperativ (37). BARNES und Mitarbeiter behandelten von 1 007 Patienten 45% mit Antibiotica prophylaktisch und fanden eine 11,4%ige Wundinfektionsrate, unter den 55 Prozent ohne Antibiotica-Prophylaxe traten 9,8% postoperative Wundinfektionen auf (1).

Außerdem ergibt sich bei einer Routineprophylaxe kein zusätzlicher Schutz, eine Resistenzentwicklung ist möglich, die Gefahr toxisch-allergischer Nebenwirkungen, das Risiko der Sensibilisierung mit der Gefahr späterer Zwischenfälle und die Verschleierungsgefahr treten auf (19).

Es sollte aus den angeführten Gründen die prophylaktische Antibioticaverordnung zugunsten der curativen zurückgehen (25). An der Chirurgischen Klinik der FU ergibt ein Vergleich der Jahre 1953 und 1956 in Bezug auf die prophylaktische und curative Antibiotica Medikation das obige Schema.



Weiter ist bei der Verordnung von Antibiotica erforderlichlich, daß nicht alle Handelspräparate zu gleicher Zeit angewendet werden. Eine Schaukelmedikation über lange Zeit mit einem Präparat (z. B. Sigmamycin oder Penicillin-Streptomycin) wird vorgeschlagen. MAURER versteht darunter die wechselweise Ausschaltung bestimmter Antibiotica über größere Zeiträume. Notfallspräparate, die in Reserve liegen, verhin-

dern bei sparsamer Anwendung eine Resistenzzunahme. BRODHAGE empfiehlt zur lokalen Behandlung "minor antibiotics" gegenüber den Allgemeinantibiotica, z.B. Neomycin oder Polymycin B (28, 4).

Unter Beachtung dieser Punkte ist es offensichtlich möglich, eine schnelle Resistenzentwicklung von Mikroorganismen zu vermeiden. Es sollte eine Wundinfektion klinisch erkannt und stets bakteriologisch bestätigt werden. Im Falle einer beginnenden Wundinfektion ist man dadurch dann auch sofort in der Lage, "gezielt" Antibiotica anzuwenden.

Die Asepsis betreffend, sind kleine Operationseinheiten mit Klimaanlage - die auch einen leichten Überdruck im Operationssaal ermöglichen - sowie eine Luftdesinfektion mit UV-Strahlung (39) zu fordern. Besonderer Sorgfalt bedarf die Händedesinfektion (9, 11). Allgemeine Maßnahmen sollten sich unter anderem auf die Aufklärung des Pflegepersonals über Hospitalismus, auf häufiges Belüften der Krankenzimmer, auf feuchtes Staubwischen, auf Einölen der Fußböden und vor allem auf die Absonderung der Wundinfektionen tragenden Patienten erstrecken (18). Ärzte, die "septisch arbeiten", sollen nach Möglichkeit nicht bei aseptischen Operationen assistieren (2, 16, 19, 20, 25, 28). Unter Berücksichtigung dieser Maßnahmen ist es tatsächlich gelungen, die Gefahren einer Infektion im Krankenhausmilieu zu vermindern.

MAURER und LECHNER geben einen Rückgang an Wundinfektionen von 15% auf 1,5% an. Die postoperativen Infektionen in der Lungenchirurgie sanken an gleicher Stelle von 13% auf 5,4% ab. KNÖRR und WALLNER stellen einen Resistenzrückgang von pathogenen Staphylococcen gegenüber Tetracyclin fest. KNÖRR und JUNG berichten über einen Rückgang der Infektionsmorbidity bei Neugeborenen. Und LINDER berichtet, daß bei verschärften aseptischen Maßnahmen in der Chirurgischen Klinik der FU beispielsweise die Infektionsrate im ersten Quartal 1957 auf unter 2% absank, gegenüber 1956 mit 2,9% leichten und 2,9% schweren Infektionen (17, 18, 25, 29).

Es muß aber in Betracht gezogen werden, daß diesen und vielleicht noch zu verbessernden Maßnahmen Grenzen gesetzt sind. Denn immer wieder werden neu aufzunehmende Patienten resistente Staphylococci in das Krankenhausmilieu eintragen.

Zusammenfassend ergibt sich für jede Antibiotica-Therapie folgendes Bild:

1. Planvolle curative und prophylaktische Medikation
2. Beachtung der Asepsis
3. Beachtung der Antisepsis
4. Bakteriologische Kontrollen
5. Wahl des Präparates - Art der Verabreichung
6. Allgemeine Maßnahmen.

Unter sorgfältiger Beachtung dieser Punkte wird es vielleicht möglich sein, dem gefahrbringenden Staphylococcenhospitalismus wirksam entgegenzutreten.

Die Situation an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin:

Vom Jahre 1952 bis zum Jahre 1955 wurde in Bezug auf eine Antibiotica-Medikation eine allgemeine Prophylaxe bei allen Operationen betrieben. Dabei verwendete man eine Kombination von Penicillin und Streptomycin. Nach dieser Periode wurde das Antibioticum in Kombination bis 1957 nur noch bei strenger Indikation (23) verabreicht. Eine Prophylaxe erfolgte jedoch generell weiter bei allen cardiovascularen und pulmonalen Eingriffen. Außerdem ist noch die antibiotische praeoperative Darmsterilisierung bei Darmoperationen zu erwähnen (10).

Vom 1. Oktober 1957 an wird statt des obengenannten Antibiotica-Gemisches das Breitband-Antibioticum Sigmamycin verordnet. Eine allgemeine Prophylaxe mit diesem Präparat wird nur noch bei cardio-

vasculären und pulmonalen Eingriffen befolgt (22, 24, 25, 37, 39).

SIGMAMYCIN setzt sich aus 33% Oleandomycin und 67% Tetracyclin zusammen. Während Tetracyclin als freie Base und als salzsaures Salz zur Anwendung kommt, wird Oleandomycin in Form des Phosphates und Triazetates verwendet. Sigmamycin ist als ein synergistisches Doppelspektrum-Antibioticum zu bezeichnen. Seine Wirkung ist ausschließlich bakteriostatisch.

Vom Tetracyclin ist das Wirkungsspektrum hinreichend bekannt. Das vom Oleandomycin umfaßt gram-positive Bakterien, einige Mykobakterien (nicht Tbc), verschiedene gram-negative Keime, wie Neisseria, Haemophilus und Brucella. Außerdem ist Aktivität gegen Rickettsien, verschiedene große Virusarten und einige Protozoen festgestellt worden. Stämme von E. coli werden nur bei sehr hohen Konzentrationen beeinflußt. Oleandomycin wirkt nicht gegen Ae. aerogenes, Proteus vulgaris, Ps. pyocyanea, S. typhosa, S. paratyphi, Sh. paradysenteriae und Klebsiella pneumoniae.

Eine sehr umfangreiche Literatur liegt speziell über das Sigmamycin vor. Es ist aber in diesem Rahmen nur möglich, einige Hinweise zu geben.

CIMMINO, BONI und ORSI prüften die minimale Hemmkonzentration von Sigmamycin an 332 Stämmen, unter denen sich isolierte Staphylococcenstämme von 1949 (1) befanden. Es ergab sich, daß die Resistenz der Stämme gegenüber Sigmamycin bei denen aus dem Jahre 1955/56 erheblich größer war, als die Resistenz der Stämme von 1949/52 (6).

Von einem synergistischen (die Wirkung der Kombination ist stärker als es der Summe der Einzelkomponenten entsprechen würde) Effekt und einer Verzögerung der Resistenzentwicklung gegenüber dem Sigmamycin in vitro berichten BRODHAGE et al. Er prüfte 6 Stämme von *Staphylococcus aureus haemolyticus*. In 5 von 6 Fällen zeigte Sigmamycin eine eindeutige synergistische Wirkung (3, 31).

RHEUBEN und Mitarbeiter überprüften die Resistenzzunahme von *Staphylococcus aureus* in vitro an 25 Stämmen mit steigenden Konzentrationen von Oleandomycinphosphat, Tetracyclinchlorid und der Kombination beider (Sigmamycin):

Mit Oleandomycinphosphat	wurde eine 100%ige Resistenz
mit Tetracyclinchlorid	wurde eine 50%ige Resistenz
mit Sigmamycin	wurde eine 12%ige Resistenz

erreicht (36).

MAURER berichtet über 5 Phasen verschiedener Antibiotica-Therapie. Die Tabelle 2 soll die Resistenzentwicklung von *Staphylococcus aureus* (in %) gegenüber verschiedenen Antibiotica in den einzelnen Phasen zeigen. Die Abstriche stammen vom Naso-Pharynx (30).

An der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin wurde in der Zeit vom 1. Oktober 1957 bis zum 1. November 1960 an 547 Patienten das Kombinationsantibioticum Sigmamycin verabreicht. Von diesen 547 Patienten erhielten 345 Sigmamycin therapeutisch, gegenüber 202 Patienten, die einer Sigmamycin-Prophylaxe unterzogen wurden. Eine Therapie wurde betrieben bei:

- I. Appendektomien
- II. Primären Magenresektionen und Übernähungen
 Ulcus perforatum duodeni et ventriculi
- III. Pneumonien nach verschiedenen Operationen,
 Probe-Thorakotomien bei Lungen-Carcinom
- IV. Lokalen Peritonitiden nach verschiedenen Operationen,
 Gallenblasenempyem, appendicitische Infiltrationen
- V. Wundinfektionen
- VI. Septischer Chirurgie, Abszesse, Phlegmonen,
 Furunkel, Panaritien, Osteomyelitiden
- VII. Secundär infizierten Unfallwunden

Eine jeweilige Gruppenanalyse soll die Ergebnisse näher erläutern.

Es muß hier darauf hingewiesen werden, daß bei der Beurteilung des therapeutischen Erfolges ein sehr strenger Maßstab angelegt worden ist. Für einen positiven Erfolg war in erster Linie ein ungestörter und komplikationsloser postoperativer Heilungsverlauf ausschlaggebend. Dabei wurden die Wundreinigung, die bakteriologischen Wundabstriche und eine schnelle und dauerhafte Entfieberung sowie der Allgemeinzustand der Patienten beachtet. Eine Sigmamycin-Prophylaxe wurde dann für erfolglos angesehen, wenn komplikativ beispielsweise Wundinfektionen, Pneumonien oder andere durch das Antibioticum zu beeinflussende Infektionen unter der Medikation auftraten. War ein Wechsel des Antibioticums wegen erwiesener Therapieresistenz (z. B. bei den therapieresistenten Pneumonien) erforderlich, so wurden auch diese Fälle zur Gruppe 'ohne Erfolg' hinzugerechnet. Hierher gehört auch das Auftreten einer Staphylococcen-Enterocolitis, die in jedem Falle zum Absetzen des Sigmamycins zwang. Auf die verschie-

denen Ursachen einer erfolglosen Therapie wird im jeweiligen Abschnitt hingewiesen !

1. Eine wesentliche Indikation zur Anwendung von Antibiotica stellen die perforierten Appendicitiden dar. Es wurden 44 Patienten behandelt wegen:

Appendicitis perforata	: 20
Appendicitis perforata mit fortschreitender diffuser Peritonitis	: 16
Appendicitis phlegmonosa	: 6
Pyoovar mit lokaler Peritonitis	: 2

36 von 44 Patienten = 81,8% wiesen eine Perforationsperitonitis auf. Von ihnen kamen 3 Patienten = 6,8% infolge einer therapieresistenten Coliperitonitis in Verbindung mit einem paralytischen Ileus ad exitum. Bei ihnen handelte es sich um ältere Menschen, deren Durchschnittsalter bei 63,3 Jahren lag. 2 weitere Patienten verstarben in einem Falle an einer schweren Pneumonie und im anderen Falle an einer Lungenarterienembolie bei bestehender Pneumonie. Ein 72jähriger Patient verschied infolge akuten Herz- und Kreislaufversagens.

Unter der Sigmamycin-Therapie entwickelten sich 5 Wundinfektionen (2 mal Staphylococcus aureus haemolyticus und 3 mal Escherichia coli) und 2 Pneumonien. Komplikativ trat eine Wundruptur auf. Als Nebenwirkungen beobachteten wir unter der Sigmamycingabe 2 Enterocolitiden, bei denen Staphylococcus aureus haemolyticus bakteriologisch nachgewiesen werden konnte.

Die durchschnittliche therapeutische Dosis betrug in den ersten 2 Tagen nach der Operation täglich 500 mg intravenös, in den nächsten 2 Tagen 6 stündlich 2 Kapseln à 250 mg, in den folgenden Tagen entsprechend der Befunde 6 stündlich 1 Kapsel à 250 mg. Die intravenöse Dosis bei Kindern variierte zwischen 15 und 25 mg/kg Körpergewicht und Tag. Das therapeutische Ergebnis ist aus Tabelle 3 zu sehen.

Appendicitis perforata und Appendicitis phlegmonosa

Appendektomie

Gesamtzahl der Fälle	: 44
Therapeutischer Erfolg	: 30 = 68,1%
Ohne Erfolg	: 14 = 31,9%

Exitus (therapieresistente Peritonitis)	: 3 = 6,8%
Exitus (Pneumonie und Lungenarterienembolie)	: 2
Infekte unter der Antibiotica-Therapie	: 7

Komplikationen	: 1
Nebenwirkungen	: 2

Tabelle 3

II. Übernährungsoperationen wurden bei 10 Patienten wegen eines perforierten Ulcus ventriculi bzw. duodeni durchgeführt. Nur ein einziger Fall mit einem perforierten Magencarcinom kam zur Operation.

Von diesen 11 Patienten verstarben:

- 2 Patienten infolge Nahtinsuffizienz mit nachfolgender therapieresistenter Coliperitonitis
- 1 Patient infolge einer Coliperitonitis bei bestehender Lebercirrhose

Als weitere Komplikationen registrierten wir:

- 1 Wundruptur
- 1 Wundinfektion (Staphylococcus aureus haemolyticus)

Eine Nebenwirkung des Antibioticums wurde in Form einer Enterocolitis (Staphylococcus aureus haemolyticus) diagnostiziert.

Eine primäre Magenresektion nach Billroth II auf Grund eines perforierten Ulcus ventriculi oder duodeni wurde bei 8 Patienten vorgenommen. Der therapeutische Erfolg, der erreicht wurde, betrug hier 87,5%. Lediglich ein Patient (40 Jahre alt) verstarb 5 Tage post operationem an einer ausgedehnten, nicht zu beherrschenden beiderseitigen Bronchopneumonie.

Weitere Komplikationen oder Nebenwirkungen wurden hier nicht beobachtet.

Die therapeutischen Dosen lagen zwischen 500 mg intravenös pro die und 1000 mg pro die oral in Form der üblichen Kapseln à 250 mg. Die Therapie erstreckte sich entsprechend der klinischen und bakteriologischen Befunde über 4 bis 8 Tage.

Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Antibiotica-Medikation:

<u>Ulcus ventriculi et duodeni perforatum</u>	<u>Tabelle 4</u>
Magenresektionen und Übernähungen	
Gesamtzahl der Fälle	: 19
Therapeutischer Erfolg	: 12 = 63,1%
Ohne Erfolg	: 7 = 36,9%
Exitus letalis infolge Infektkomplikationen	: 4
davon Peritonitis infolge Nahtinsuffizienz	: 3
Pneumonie	: 1
Komplikationen unter der Antibiotica-Therapie	: 2
Nebenwirkungen	: 1

III. Diese Gruppe gibt Aufschluß über die Sigmamycin-Therapie bei Pneumonie und Empyem nach

- A. Lungen- und cardiovasculären Operationen
- B. Abdominellen Operationen
- C. Knochenoperationen
- D. Anderen Operationen (wie Herniotomie, Splenektomie)
- E. Probethorakotomien (wegen Bronchial-Carcinom)

A. Von der großen Zahl der cardiovasculären Operationen ohne den Extracorporalen Kreislauf (EKK) wurde in 10 Fällen eine postoperativ aufgetretene Pneumonie mit Sigmamycin behandelt (vergl. Inauguraldissertation Krätschell). Das Durchschnittsalter der erkrankten Patienten lag bei 25,3 Jahren. Ein Patient (27 Jahre alt) kam 7 Tage nach der Herzoperation infolge einer Bronchopneumonie in Verbindung mit einer Endocarditis ad exitum. Außerdem wurde bei diesem Patienten als Nebenwirkung eine Enterocolitis festgestellt. Die bakteriologische Untersuchung ergab hier im Stuhl Staphylococcus aureus haemolyticus, Escherichia coli und reichlich vergrünende Streptococcen.

Pneumonie nach cardiovasculären Operationen

Pneumonien nach Herzoperationen ohne EKK

Gesamtzahl der Fälle	: 10
Therapeutischer Erfolg	: 6 = 60 %
Ohne Erfolg	: 4 = 40%
Infektionen mit tödlichem Ausgang:	1
Komplikationen	: 0
Nebenwirkungen	: 1

Tabelle 5

Ein therapeutischer Erfolg war in 4 Fällen nicht zu erzielen. Darunter fällt ein Exitus letalis; in 3 weiteren Fällen konnte keine Entfieberung und Besserung des Lungenbefundes erreicht werden, da eine Therapie-resistenz vorlag. Tabelle 5.

Pneumonien oder Empyeme nach Lungenoperationen (Lobektomie oder Pneumonektomie) wegen einer Lungentuberkulose traten in 16 Fällen auf. Eine Infektion mit einem tödlichen Ausgang wurde nicht beobachtet. Lediglich 6 Patienten bekamen eine Wundinfektion, die in 2 Fällen unter Sigmamycin spontan heilten. Die bakteriologische Untersuchung der Wundabstriche ergab 3 mal Reinkulturen von Staphylococcus aureus haemolyticus, die gegen die Kombination Penicillin-Streptomycin resistent, gegenüber Oleandomycin gut bis sehr gut sensibel waren. Nebenwirkungen traten keine auf. Tabelle 6.

Pneumonie oder Empyem nach Lungenoperationen

Pneumonie und Empyem nach Operationen wegen Lungen-Tbc.

Gesamtzahl der Fälle	: 16
Therapeutischer Erfolg	: 12 = 75%
Ohne Erfolg	: 4 = 25%
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 0
Komplikationen	: 6
Nebenwirkungen	: 0

Tabelle 6

Die bakteriologische Untersuchung der Thoraxsekrete zeigte folgende

Erreger: Staphylococcus aureus haemolyticus
Pseudomonas pyocyanea
Streptococci

Eine Resistenz von Staphylococcus aureus haemolyticus gegenüber Penicillin wurde hier in 83,3%, gegenüber Sigmamycin in 16,7% festgestellt.

Lungenkomplikationen nach Bronchial-Carcinom-Operationen (Pneumonektomie oder Lobektomie) wurden in 22 Fällen mit Sigmamycin behandelt. Von diesen blieben 8 = 36,3% ohne therapeutischen Erfolg. 5 Patienten kamen infolge einer therapieresistenten Pneumonie ad exitum. In drei weiteren Fällen mußte das Antibioticum gewechselt werden (nunmehr Reverin oder Achromycin), da die bakteriologischen Antibiogramme Erregerresistenzen gegenüber Sigmamycin aufwiesen. Pleurapunktate und Sputa zeigten in 44,4% Staphylococcus aureus haemolyticus und in 33,2% Pneumococci und Haemophilus influenzae.

Als Nebenwirkung des Sigmamycins wurde bei einem Patienten eine Soorpilzinfektion des Mundes beobachtet. Tabelle 7.

Pneumonie oder Empyem nach Lungenoperationen

Pneumonie und Empyem nach Operationen wegen Lungen-Carcinom

Gesamtzahl der Fälle	:	22
Therapeutischer Erfolg	:	14 = 63,6%
Ohne Erfolg	:	8 = 36,4%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 5

Nebenwirkungen : 1

Tabelle 7

Pneumonien oder Empyeme nach anderen Operationen im Thoraxraum (wie Mediastinaltumoren, Luftcysten, Lungenmetastasen eines Hypernephroms, Ganglioneurom, Bronchiektasen nach Granatsplitterverletzungen) traten ebenfalls in 22 Fällen auf.

Ein Patient verstarb infolge einer beiderseits abszedierenden Bronchopneumonie und eines perforierten Abszesses mit Pleuraempyem. In den 5 übrigen Fällen mußte das Antibioticum wegen einer erwiesenen Erregerresistenz gewechselt werden.

Die Bakteriologie der Ableitesekrete und Sputa ergab Mischkulturen von Staphylococcus aureus haemolyticus und Pseudomonas pyocyanea, Reinkulturen von Escherichia coli und Mischkulturen von Escherichia coli mit Pyocyaneus und Pneumococcen.

Nebenwirkungen unter der Sigmamycin-Therapie traten in einem Falle in Form eines Ekzems an beiden Händen auf. Tabelle 8.

Pneumonie oder Empyem nach Lungenoperationen

Pneumonie und Empyem nach 'anderen' Operationen der Lunge

Gesamtzahl der Fälle	:	22
Therapeutischer Erfolg	:	16 = 72,8%
Ohne Erfolg	:	6 = 27,2%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 1

Komplikationen	:	0
Nebenwirkungen	:	1

Tabelle 8

Die durchschnittliche Therapiedosis lag bei 2000 mg pro die. Die Therapiedauer betrug 3 bis 10 Tage, entsprechend der klinischen Befunde.

B. Pneumonien nach abdominalen Operationen traten in 33 Fällen auf. Davon entfallen auf

1. Pneumonien nach Magen-Operationen : 17
2. Pneumonien nach Cholecystektomien : 7
3. Pneumonien nach Darm-Operationen : 9

1. Von diesen 17 Fällen (in 2 Fällen davon war es erst auf Grund eines subphrenischen Abszesses - B. proteus, E. coli und Staph. aur. haem. - zu einer Durchwanderungspneumonie gekommen) zeigten 70,6% einen therapeutischen Erfolg. Tabelle 9.

29,4% blieben von Sigmamycin unbeeinflusst. Davon verstarb ein Patient (52 Jahre alt) an einer abszedierenden Bronchopneumonie bei bestehendem Magen- und Pankreas-Carcinom.

Als Komplikation registrierten wir eine Wundinfektion (E. coli). Bei 3 Patienten konnten die hohen Temperaturen nicht beeinflusst werden, weshalb statt Sigmamycin dann Erycin bzw. Penicillin-Streptomycin verabreicht werden mußte.

Nebenwirkungen wurden in 2 Fällen als über mehrere Tage dauernde Durchfälle verzeichnet.

Pneumonien nach abdominellen Operationen

Pneumonien nach Magen-Operationen

Gesamtzahl der Fälle	: 17
Therapeutischer Erfolg	: 12 = 70,6%
Ohne Erfolg	: 5 = 29,4%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 1

Komplikationen : 1

Nebenwirkungen : 2

Tabelle 9

2. Nach Cholecystektomien beobachteten wir 7 Pneumonien, die mit einem 100%igen Erfolg antibiotisch behandelt werden konnten. Eine bestehende Wundinfektion (Staphylococcus aureus haemolyticus, im Antibiogramm gegenüber Oleandomycin gut sensibel) zeigte unter der Sigmamycin-Therapie einen erfreulichen Rückgang. Das Behandlungsergebnis zeigt Tabelle 10:

Pneumonien nach abdominellen Operationen

Pneumonien nach Cholecystektomien

Gesamtzahl der Fälle	: 7
Therapeutischer Erfolg	: 7 = 100%
Ohne Erfolg	: 0

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 0

Komplikationen : 1

Nebenwirkungen : 0

Tabelle 10

3. Nach Darmoperationen betrug der therapeutische Erfolg in der Behandlung der postoperativen Pneumonie nur 44,4%. Ein Erfolg blieb in 5 Fällen = 55,6% aus. Darunter fallen 2 Patienten, von denen der eine an einer Bronchopneumonie und Pleuritis purulenta, der andere an einer schweren Bronchopneumonie bei gleichzeitiger Pyelonephritis verstarben.

Als Komplikation zeigten 2 Patienten ein Pleuraempyem, 2 Patienten eine Parotitis und ein Patient einen Platzbauch.

In einem Falle trat als Nebenwirkung Erbrechen auf. Tabelle 11.

Pneumonien nach abdominellen Operationen

Pneumonien nach Darm-Operationen

Gesamtzahl der Fälle	: 9
Therapeutischer Erfolg	: 4 = 44,4%
Ohne Erfolg	: 5 = 55,6%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 2

Komplikationen : 5

Nebenwirkungen : 1

Tabelle 11

Die Therapiedauer lag zwischen 3 und 16 Tagen, bei einer Dosis im Durchschnitt von 1500 mg pro Patient und pro Tag.

C. Die Pneumonie bei Frakturen ist keine Seltenheit. An der Chirurgischen Klinik wurden 16 Patienten wegen dieser Komplikationen mit Sigmamycin behandelt. Nur in 9 Fällen = 56,3% konnte ein Erfolg verzeichnet werden. Von den sieben ohne Erfolg behandelten Patienten verstarben 6 infolge Herz- und Kreislaufversagens bei schwerster Pneumonie bzw. Bronchopneumonie. Bei einem 27jährigen Patienten konnten immer wiederkehrende Fieberschübe mit Sigmamycin nicht beeinflußt werden; außerdem bildete sich der pathologische Lungenbefund nur sehr langsam zurück.

Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Gruppe lag bei 70 Jahren. Es ist daher durchaus verständlich, daß auch die Zahl der Komplikationen hier größer ist:

1 Wundinfektion	1 Stumpfnekrose
1 Parotitis bds.	2 Decubitalgeschwüre

Als Nebenwirkungen traten in 2 Fällen Diarrhoen über einige Tage auf. Das Ergebnis zeigt Tabelle 12.

Pneumonien nach Knochenoperationen

Pneumonien nach Frakturen

Gesamtanzahl der Fälle:	16
Therapeutischer Erfolg :	9 = 56,3%
Ohne Erfolg :	7 = 43,7%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 6

Komplikationen : 5

Nebenwirkungen : 2

Tabelle 12

D. Pneumonien nach anderen Operationen (Oesophagus-Varicen, Mamma-Amputation, Herniotomie, Splenektomie, Struma-Resektionen unter anderem) registrierten wir 14 mal.

2 Patienten kamen infolge Herz- und Kreislaufversagens (53 und 77-jährig) bei schwerer Pneumonie ad exitum. Ein dritter Patient verstarb an einer Lungenarterienembolie bei schwerster Bronchopneumonie.

In zwei weiteren Fällen mußte wegen einer therapieresistenten Pneumonie das Antibioticum abgesetzt werden.

Pneumonien nach anderen Operationen

Gesamtzahl der Fälle	: 14
Therapeutischer Erfolg	: 8 = 57,1%
Ohne Erfolg	: 6 = 42,9%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 3

Komplikationen : 2

Nebenwirkungen : 0

Tabelle 13

Als Komplikationen verzeichneten wir 1 Wundinfektion und ein Decubitalgeschwür, deren bakteriologische Untersuchungen in beiden Fällen resistente Erreger vom Typ des Staphylococcus aureus haemolyticus ergaben. Tabelle 13.

E. Tabelle 14 zeigt das Ergebnis der Sigmamycinbehandlung der Pneumonie nach Probethorakotomien bei bestehendem Bronchial-Carcinom. Von den 25 behandelten Patienten verstarben 4.

Pneumonie und Empyem nach Probethorakotomie wegen Bronchial-Ca.

Gesamtzahl der Fälle	: 25
Therapeutischer Erfolg	: 11 = 44%
Ohne Erfolg	: 14 = 56%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 4

Komplikationen	: 0
Nebenwirkungen	: 1

Tabelle 14

3 Patienten (54, 57 und 65 Jahre alt) kamen davon infolge Herz- und Kreislaufversagens bei nicht zu beeinflussender postoperativer Bronchopneumonie wenige Tage nach der Aufnahme ad exitum. 1 Patient verstarb auf Grund eines Tumoreinbruchs in den Herzbeutel bei Pericarditis und schwerer Pneumonie.

10 weitere ohne therapeutischen Erfolg behandelte Patienten sprachen entweder entsprechend der Erregerresistenzen nicht auf Sigmamycin an, oder das Lungen-Carcinom war so schwer, daß keine Besserung des Lungenbefundes eintreten konnte. Die bakteriologischen Sputumuntersuchungen ergaben:

Staphylococcus aureus haemolyticus
Pneumococci
B. coli u. vergrünende Streptococci

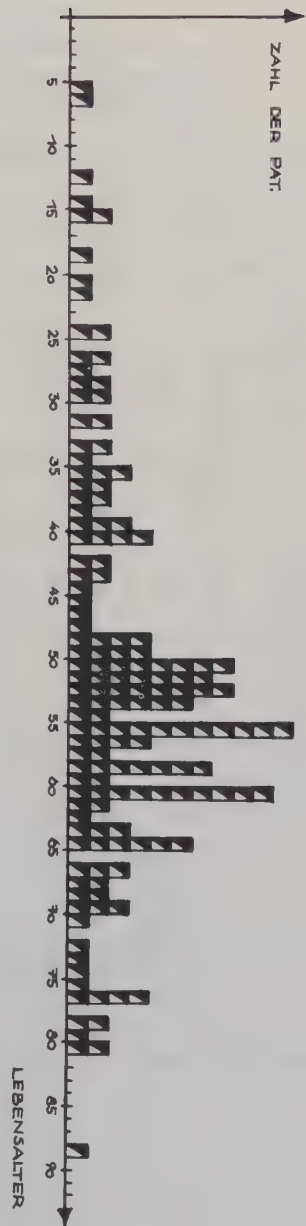
Komplikationen wurden nicht bemerkt, wohl aber als Nebenwirkung ein urticarielles Exanthem.

Die Sigmamycintherapie erfolgte im Durchschnitt über 3 bis 10 Tage, bei einer Verabreichung von 2000 mg pro die (6 stdl. 2 Kaps. à 250 mg).

Ein therapeutischer Erfolg wurde auch dann angenommen, wenn neben einer Entfieberung eine Besserung der pneumonischen Veränderungen im Röntgen-Bild und ein besserer Allgemeinzustand als deren Folge erreicht wurden. Es muß darauf hingewiesen werden, daß in allen Fällen außerdem eine cytostatische- oder Bestrahlungstherapie betrieben worden ist.

Zusammenfassend wurden 158 Patienten wegen einer postoperativen Pneumonie oder wegen eines Empyems mit Sigmamycin behandelt. Die altersmäßige Verteilung ist aus der nebenstehenden graphischen Darstellung zu ersehen. Diese Darstellung enthält hier nur die mit Sigmamycin behandelten Pneumoniefälle. Über die pathogenen Erreger und ihre Resistenzen geben die Erreger-Diagramme auf Seite 52 Auskunft.

Ein therapeutischer Erfolg wurde in 99 Fällen = 62,7% erreicht. Das Ergebnis der gesamten Pneumonie-Gruppe zeigt Tabelle 15.



Sigmamycin-Therapie von Pneumonie und Empyem

	Anzahl	mit Erfolg	ohne Erfolg
A. nach Lungen- und cardio- vasculären Op.	70	48 (68,5%)	22 (31,5%)
B. nach abdominalen Op.	33	23 (69,7%)	10 (30,3%)
C. nach Knochen-Op.	16	9 (56,2%)	7 (43,8%)
D. nach anderen Op.	14	8 (57,1%)	6 (42,9%)
E. nach Probethorakotomien bei Lungen-Ca.	25	11 (44,0%)	14 (56,0%)
	158	99 (62,7%)	59 (37,3%)

Komplikationen

Exitus infolge therapieresistenter Pneumonie : 15 = 9,4%
 Infekte unter der Antibiotica-Therapie : 18
 Nebenwirkungen des Antibiotiums : 9

Tabelle 15

IV. Die Gruppe der lokalen Peritonitis umfaßt:

1. Lokale Peritonitis nach Gallenblasenoperationen
2. Lokale Peritonitis nach Darmoperationen
3. Lokale Peritonitis mit und ohne Operation

Die erste Abteilung der lokalen Peritonitis nach Gallenblasenoperationen umfaßt 7 Fälle, die mit Sigmamycin behandelt wurden; 5 lokale Peritonitiden und 2 subphrenische Abszesse. Davon kam eine Patientin (54 Jahre alt) bei gleichzeitiger Bronchopneumonie und fulminanter Lungenarterienembolie ad exitum.

Weitere Komplikationen oder Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.
Tabelle 16.

Lokale Peritonitis nach Gallenblasenoperationen

Gesamtzahl der Fälle : 7
Therapeutischer Erfolg : 6 = 85,7 %
Ohne Erfolg : 1 = 14,3 %

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 1

Nebenwirkungen : 0

Tabelle 16

Die zweite Abteilung enthält 9 Fälle von Peritonitis nach Darmoperationen. Ein therapeutischer Erfolg wurde in 7 Fällen = 77,8% erzielt. Von den restlichen 2 Patienten verstarb einer, 56jährig, an einer eitrig-abszedierenden Pelveoperitonitis bei bestehender chronisch-recidivierender Endocarditis.

Als Nebenwirkung trat eine Staphylococcen-Enterocolitis auf. Staphylococcus aureus haemolyticus erwies sich gegenüber Sigmamycin als resistent.

Als weitere Komplikation trat bei einem weiteren Patienten ein Bauchdecken-Abszeß auf. Tabelle 17.

Lokale Peritonitis nach Darmoperationen

Gesamtzahl der Fälle	: 9
Therapeutischer Erfolg	: 7 = 77,8%
Ohne Erfolg	: 2 = 22,2%
Infektionen mit tödlichem Ausgang : 1	
Komplikationen	: 2
Nebenwirkungen	: 1

Tabelle 17

In die dritte Abteilung wurden Fälle wie perityphlitischer und retroperitonealer Abszeß, akute Cholecystitis, Gallenblasenempyem et al. aufgenommen. Sie umfaßt 14 Fälle, über die Tabelle 18 Auskunft gibt. Es ist daraus zu ersehen, daß 4 Patienten ohne Erfolg behandelt worden sind. Bei 3 Patienten mußte wegen der hohen nicht zu beeinflussenden Temperaturen das Antibioticum gegen ein anderes ausgetauscht werden. In einem Falle war der Erfolg nicht zu beurteilen, da sich zugleich das Bild eines Ileus bot.

Komplikationen sind nur einmal als Cystitis, Nebenwirkungen sind in keinem Falle aufgetreten.

Die bakteriologische Untersuchung des Keimmaterials ergab resistente Stämme von Staphylococcus aureus haemolyticus und eine Mischflora

Lokale Peritonitis mit und ohne Operation

Gesamtzahl der Fälle	: 14
Therapeutischer Erfolg	: 10 = 71,4%
Ohne Erfolg	: 4 = 28,6%
Infektionen mit tödlichem Ausgang : 0	
Komplikationen	: 1
Nebenwirkungen	: 0

Tabelle 18

von Escherichia coli und Bacterium proteus.

Eine Therapie wurde in der Gruppe IV durchschnittlich über 3 bis 11 Tage mit einer Dosis von ca. 1 500 mg pro die und pro Patient betrieben.

V. Die Gruppe der Wundinfektionen ist unterteilt in

1. Wundinfektionen nach Herzoperationen ohne EKK
2. Wundinfektionen nach Magenoperationen
3. Wundinfektionen nach Gallenblasenoperationen
4. Wundinfektionen nach Darmoperationen
5. Wundinfektionen nach anderen Operationen

1. Diese Abteilung umfaßt 3 Fälle:

eine Sternumosteomyelitis
zwei Wundinfektionen.

Die bakteriologische Untersuchung ergab in zwei Fällen Staphylococcus aureus haemolyticus, wovon in einem Falle eine Resistenz gegen Sig-mamycin, in beiden Fällen eine Resistenz gegen die Kombination Penicillin-Streptomycin bestand. Tabelle 19.

Bei einem zweiten ohne Erfolg behandelten Patienten war unter der Sig-mamycin-Therapie keine Entfieberung erzielt worden.

Wundinfektionen nach Herzoperationen ohne EKK

Gesamtzahl der Fälle : 3
Therapeutischer Erfolg : 1 = 33,3 %
Ohne Erfolg : 2 = 66,7 %

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 0

Komplikationen : 0
Nebenwirkungen : 0

Tabelle 19

2. Wundinfektionen nach Magenoperationen wurden in 3 Fällen mit Sig-mamycin behandelt. In einem Falle konnte eine Wundheilung erst erreicht werden, nachdem das Antibioticum gegen Paraxin ausgetauscht worden war.

Der bakteriologische Nachweis in den Wundabstrichen ergab:

1 mal eine Mischflora von Staphylococcus aureus
haemolyticus und Escherichia coli
1 mal β -haemolysierende Streptococci
1 mal Streptococci und Enterococci

Über das therapeutische Ergebnis berichtet Tabelle 20:

Wundinfektionen nach Magenoperationen

Gesamtzahl der Fälle : 3
Therapeutischer Erfolg : 2 = 66,7%
Ohne Erfolg : 1 = 33,3%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 0

Komplikationen : 0
Nebenwirkungen : 0

Tabelle 20

3. Nach Gallenblasenoperationen wurden 6 Fälle einer Wundinfektion mit Sigmamycin behandelt.

Die Wundabstriche wiesen Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcen und Escherichia coli auf.

Als Komplikation trat bei einem Patienten infolge Nahtdehiszenz ein Platzbauch auf.

Nebenwirkungen in Form von Durchfällen über 4 Tage registrierten wir einmal. Außerdem mußte bei einem weiteren Patienten das Antibioticum abgesetzt werden, da sich unter der Sigmamycin-Medikation eine allergische Reaktion in Form eines Hautexanthems eingestellt hatte. Tabelle 21.

Wundinfektionen nach Gallenblasenoperationen

Gesamtzahl der Fälle : 6
Therapeutischer Erfolg : 4 = 66,7%
Ohne Erfolg : 2 = 33,3%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 0

Komplikationen : 1
Nebenwirkungen : 2

Tabelle 21

4. Diese Abteilung enthält 7 Fälle, von denen unter der Therapie mit Sigmamycin 2 Patienten ad exitum kamen, und zwar infolge einer schweren Peritonitis auf Grund einer Nahtinsuffizienz (68 Jahre alt) und infolge einer schweren Wundinfektion bei bestehendem Bauchwand-Carcinom

(58 Jahre). Ferner wurden 2 Patienten ohne Erfolg behandelt: in einem Falle blieben die Temperaturen unbeeinflußbar hoch; im anderen Falle kam es unmittelbar nach Absetzung von Sigmamycin zu hohem Fieber. 16 Tage postoperationem mußte hier wegen eines intraperitoneal gelegenen Abszesses relaparotomiert werden.

Bakteriologisch wurde bei 3 Wundabstrichen

- 2 mal eine Mischkultur von Staphylococcus aureus
haemolyticus, B. proteus und B. coli
- 1 mal eine Reinkultur von Escherichia coli

gefunden.

Als Komplikation trat lediglich eine einseitige Parotitis (Staphylococcus aureus haemolyticus) auf. Das therapeutische Ergebnis zeigt Tabelle 22.

Wundinfektionen nach Darmoperationen

Gesamtzahl der Fälle	: 7
Therapeutischer Erfolg	: 3 = 42,8%
Ohne Erfolg	: 4 = 57,2%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 2

Komplikationen : 1
Nebenwirkungen : 0

Tabelle 22

5. Die fünfte Abteilung enthält Wundinfektionen, die unter anderem nach Strumektomien, Nephrektomien, Herniotomien oder Adrenalektomien aufgetreten sind.

18 Fälle wurden mit Sigmamycin behandelt, wovon 16,6% keinen Erfolg zeigten. In diesen 3 Fällen trat erst eine Besserung ein, nachdem das Antibioticum gewechselt wurde (Übergang auf Chloromycetin), oder nachdem es völlig abgesetzt worden war.

Die bakteriologische Untersuchung der Wundabstriche zeigte folgende

Erreger: Staphylococcus aureus haemolyticus,
Escherichia coli und Streptococci.

Staphylococcus aureus haemolyticus war in 77,7% gegen die Kombination Penicillin-Streptomycin und in 44,4% gegen die Kombination Tetracyclin-

Oleandomycin resistent. Nebenwirkungen und Komplikationen wurden hier nicht beobachtet. Tabelle 23.

Wundinfektionen nach anderen Operationen

Gesamtzahl der Fälle : 18
Therapeutischer Erfolg : 15 = 83,4 %
Ohne Erfolg : 3 = 16,6 %

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 0

Komplikationen : 0
Nebenwirkungen : 0

Tabelle 23

Die Sigmamycin-Medikation wurde in dieser Gruppe durchschnittlich 2 bis 10 Tage lang betrieben, wobei pro Patient und pro die zwischen 1 000 und 2 000 mg in Kapselform à 250 mg verabreicht wurden.

VI. Septische Chirurgie

1. Abszesse, Furunkel, Panaritium ossale, Phlegmonen
2. Osteomyelitiden

1. Es handelt sich hier fast ausschließlich um nicht-haus-eigene infektiöse Prozesse. Zur Behandlung mit Sigmamycin kamen 24 Fälle. Davon wurden 2 ohne Erfolg behandelt. Dieser stellte sich erst nach Wechsel des Antibiotici ein. Tabelle 24.

Septische Chirurgie

Abszesse, Furunkel, Phlegmonen et al.

Gesamtzahl der Fälle : 24
Therapeutischer Erfolg : 22 = 91,7 %
Ohne Erfolg : 2 = 8,3 %

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 0

Komplikationen : 1
Nebenwirkungen : 0

Tabelle 24

Auch hier zeigten die bakteriologischen Untersuchungen

75,2% Staphylococcus aureus haemolyticus
24,8% Streptococci.

Staphylococcus aureus haemolyticus war in 76,9% penicillin-resistent und in 18,1% sigmamycin-resistent.

Als Komplikation trat bei einer 78-jährigen Patientin eine Pleuropneumonie auf, die unter der laufenden Sigmamycin-Medikation auch wieder gut abklang.

2. Von 7 Osteomyelitiden wurden 6 erfolgreich mit Sigmamycin behandelt. In allen Fällen ergab die bakteriologische Untersuchung Staphylococcus aureus haemolyticus. In einem Falle (bei einem 2-jährigen Kinde) konnte trotz Verabreichung von insgesamt 5 200 mg Sigmamycin kein Erfolg erzielt werden; die Temperaturen von 40 Grad blieben unverändert hoch.

Als Nebenwirkung bemerkten wir einmal eine Diarrhoe über mehrere Tage. Das Behandlungsergebnis zeigt Tabelle 25.

Septische Chirurgie

Osteomyelitiden

Gesamtzahl der Fälle : 7
Therapeutischer Erfolg : 6 = 85,8%
Ohne Erfolg : 1 = 14,2%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 0

Komplikationen : 0

Nebenwirkungen : 1 Tabelle 25

VII. Eine secundär infizierte Unfallwunde wurde in 13 Fällen mit Sigmamycin behandelt. In 5 Fällen = 38,4% war kein Erfolg zu erreichen, darunter befand sich ein Exitus letalis infolge ausgedehnter Verbrennungen III. Grades. Tabelle 26.

In den übrigen 4 Fällen mußte das Antibioticum wegen erwiesener Erregersresistenz gewechselt werden. Erst danach erreichten wir einen Heilerfolg.

Secundär infizierte Unfallwunden

Gesamtzahl der Fälle	: 13	
Therapeutischer Erfolg	: 8 = 61,6%	
Ohne Erfolg	: 5 = 38,4%	
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 1	
Komplikationen	: 1	
Nebenwirkungen	: 0	<u>Tabelle 26</u>

In acht Fällen von Wundinfektionen ergab die bakteriologische Auswertung:

- 3 mal Staphylococcus aureus haemolyticus in Reinkultur
- 2 mal Staphylococcus aureus haemolyticus in Mischkultur
- 2 mal Escherichia coli in Mischkultur
- 1 mal Pseudomonas pyocyanea in Mischkultur
- 1 mal Streptococcen in Mischkultur

Von den Staphylococcen waren 75% resistent gegen Supracillin und 50% resistent gegen Sigmamycin.

Als Komplikation trat nur in einem Falle eine Bronchopneumonie auf. Die durchschnittliche therapeutische Dosis betrug in dieser Gruppe 1 000 bis 2 000 mg pro die und pro Patient.

Eine zusammenfassende Übersicht über die gesamte therapeutische Sigmamycin-Verabreichung an 332 Patienten gibt die Tabelle 27 auf Seite 39.

<u>Therapeutische Sigmamycin - Medikation</u>			
	Anzahl	mit Erfolg	ohne Erfolg
I. Appendektomien	44	30 (68,1%)	14 (31,9%)
II. Prim. Magen-Resektion u. Übernähung: Ulc. perf. duodeni et ventriculi	19	12 (63,1%)	7 (36,9%)
III. Pneumonien nach verschie- denen Op.	158	99 (62,7%)	59 (37,3%)
IV. Lokale Peritonitiden nach verschiedenen Op.	30	23 (76,7%)	7 (23,3%)
V. Wundinfektionen	37	25 (67,6%)	12 (32,4%)
VI. Septische Chirurgie; Abszesse, Phlegmonen, Osteomyelitiden u. a.	31	28 (90,4%)	3 (9,6%)
VII. Secundär infizierte Unfallwunden	13	8 (61,6%)	5 (38,4%)
	332	225 (67,7%)	107 (32,3%)
<u>Komplikationen</u>			
Exitus infolge therapieresistenter Pneumonie : 15			
Exitus infolge therapieresistenter Peritonitis : 7			
<u>Tabelle 27</u>			

An der Chirurgischen Klinik der Freien Universität erhielten 202 Patienten im Zeitraum von drei Jahren das Breitband-Antibioticum Sigmamycin prophylaktisch. Nach strenger Indikationsstellung wurde das Antibioticum verabreicht bei:

A.: aseptischen Operationen

1. Cardiovasculäre Operationen, einschließlich des extracorporalen Kreislaufes (EKK)
2. Knochen-, Sehnen- und Gelenk-Operationen

B.: bedingt aseptischen Operationen

1. Oesophagus- und Magen-Resektionen
2. Darm-Resektionen
3. Operationen an den Gallengängen und Plastiken
4. anderen bedingt aseptischen Operationen

A₁: Mit Hilfe des Extracorporalen Kreislaufes (EKK) wurden bis Ende 1960 148 Patienten operiert.

Bei 62 Patienten wurde eine generelle Prophylaxe mit Supracillin betrieben. Dagegen bekamen 86 Patienten das Kombinationspräparat Tetracyclin-Oleandomycin prophylaktisch verabreicht. Somit ist es gut möglich, an Hand postoperativer Komplikationen den Wert beider Präparate zu beurteilen; Tabelle 28.

Cardiovasculäre Operationen mit Hilfe des EKK

Art der Prophylaxe	Zahl	Wundinfekte	Mediastinitis und Sepsis (+)	Pneumonie
Supracillin	62	15 (24,1%)	5 (2) 8% (3,2%)	13 (20,9%)
Sigmamycin	86	18 (20,9%)	4 (4) 4,4%	10 (11,8%)

Bakteriologie der Mediastinitis mit Sepsis unter der Sigmamycin-Prophylaxe:

Staphylococcus aureus haemolyticus : 3
 Ps. pyocyanea, B. coli u. Staph. aur. haem. : 1

Tabelle 28

Während unter der Supracillin-Prophylaxe 15 Wundinfekte auftraten, registrierten wir unter der Sigmamycin-Prophylaxe 18 Wundinfekte (davon wurden 10 durch *Staphylococcus aureus haemolyticus* verursacht). Der Vergleich der Prozentzahlen aber zeigt, daß unter der Sigmamycin-Prophylaxe 3,2% weniger Wundinfektionen auftraten als bei der Supracillin-Prophylaxe.

Eine Mediastinitis mit Sepsis trat unter Supracillin 5 mal, davon 2 mal letal endend, komplikativ auf. Unter Sigmamycin 4 mal (mit Exitus letalis 4 mal). Dabei ist aber zu bedenken, daß in 2 von 4 tödlich verlaufenden Fällen eine Rethorakotomie postoperativ auf Grund plötzlichen Herzstillstandes durchgeführt werden mußte. Es ist verständlich, daß dabei das Prinzip der Asepsis durchbrochen, ja wegen der Dringlichkeit des Handelns durchbrochen werden mußte.

Bakteriologisch ließ sich in allen 4 Fällen *Staphylococcus aureus haemolyticus* (in einem Falle in Mischkultur mit *Pseudomonas pyocyanea* und *Escherichia coli*) nachweisen. Das Antibiotogramm im Plättchentest zeigte in allen Fällen sowohl gegenüber der Kombination Penicillin-Streptomycin, als auch gegenüber Tetracyclin-Oleandomycin eine Resistenz.

Die Zahl der postoperativen Pneumonien lag um 9,1% niedriger als unter der Supracillin-Prophylaxe. Es muß daraufhingewiesen werden, daß von den in Tabelle 28 angegebenen 10 Fällen von Pneumonie 3 Patienten (10, 31, 39 Jahre alt) infolge Herzversagens ad exitum kamen. Bei 2 weiteren Patienten stellte sich der Tod einmal auf Grund einer Anurie bei schwerster Wundinfektion und einmal infolge einer Niereninsuffizienz ein.

Weitere Komplikationen während der Wundheilung stellten die aseptischen Wundheilungsstörungen dar. In 12 Fällen traten diese zutage, ohne daß die bakteriologische Untersuchung der Wundabstriche ein Erregerwachstum ergab.

Cardiovasculäre Operationen mit Hilfe des EKK

Gesamtzahl der Fälle : 86
Prophylaktischer Erfolg : 59 = 68,7%
Ohne Erfolg : 27 = 31,3%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 7

Infektionen ohne tödlichen Ausgang : 25

Nebenwirkungen : 2

Tabelle 29

Nebenwirkungen des Antibioticums wurden in 2 Fällen, einmal als Colitis-Proctitis und einmal in Form einer Glossitis beobachtet. Die durchschnittliche Dosis von Sigmamycin betrug bei zunächst komplikationslosem Verlauf je 500 mg intravenös an 2 Tagen, anschließend ca. 2 Tage lang 6 stündlich 2 Kinderkapseln à 50 mg (Erwachsene 250 mg!) und 2 Tage lang 6 stündlich 1 Kinderkapsel. In den meisten Fällen lief unabhängig davon eine Tardocillin-Prophylaxe, um einer Endocarditis vorzubeugen. Dieser Umstand muß bei der Beurteilung der Ergebnisse beachtet werden. Das Resultat der Sigmamycin-Prophylaxe zeigt Tabelle 29.

Unter den 62 Patienten, die eine generelle Supracillin-Prophylaxe erhielten, befindet sich eine Gruppe von 13 Patienten, die wegen der postoperativ aufgetretenen Komplikationen das Breitband-Antibioticum Sigmamycin therapeutisch erhielt. Trotzdem kam eine 16-jährige Patientin auf Grund einer Mediastinitis mit Sepsis, einer ausgedehnten Wundinfektion und einer autopsisch bestätigten Staphylococcen-Enterocolitis necroticans als Nebenwirkung ad exitum. Auch hier war rethorakotomiert worden. Weitere Komplikationen waren:

Pneumonie in 9 Fällen
Pleuraempyem in 1 Falle
Wundinfektion in 6 Fällen
Sternumosteomyelitis in 1 Falle
Pericarditis purulenta in 1 Falle.

Die bakteriologische Untersuchung der Wundabstriche ergab:

3 mal Staphylococcus aureus haemolyticus (100% resistant)
1 mal Escherichia coli
1 mal Mischflora von E. coli und Staph. aur. haem.
1 mal β -haemolisierende Streptococci.

Nebenwirkungen unter der Sigmamycin-Therapie im Sinne von Durchfällen oder Exanthemen wurden außer der erwähnten Staphylococcen-Enterocolitis nicht beobachtet. Das Ergebnis der Sigmamycin-Behandlung zeigt Tabelle 30.

Therapeutische Sigmamycingaben bei
vorangegangener Supracillin-Prophylaxe

Gesamtzahl der Fälle	: 13
Therapeutischer Erfolg	: 6 = 46,1%
Ohne Erfolg	: 7 = 53,9%
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 1
Infektionen ohne tödlichen Ausgang	: 18
Nebenwirkungen	: 1

Tabelle 30

A₂: Knochen-, Sehnen- und Gelenkoperationen wurden unter Sigmamycin-Schutz an 8 Patienten durchgeführt. Es traten dabei keine postoperativen Wundinfektionen auf. Lediglich in einem Falle wurde eine Angina lacunaris als Komplikation beobachtet. Tabelle 31

Knochen-, Sehnen- und Gelenk-Operationen

Gesamtzahl der Fälle	: 8
Prophylaktischer Erfolg	: 8 = 100%
Ohne Erfolg	: 0
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 0

Komplikationen : 1

Nebenwirkungen : 0

Tabelle 31

B₁: Oesophagus- und Magen-Resektionen unter einer Sigmamycin-Prophylaxe wurden 14 mal vorgenommen.

Davon entfallen 5 Fälle auf die Gruppe a: Oesophagus- und Cardia-Resektionen wegen eines Carcinoms. 60% der behandelten Patienten zeigten keinen Erfolg. Unter ihnen befand sich eine Patientin, die am 5. Tage post

operationem an einer schweren Bronchopneumonie verstarb. 2 weitere Patienten zeigten postoperativ in einem Falle eine Pneumonie und im anderen Falle ein Pleuraempyem mit erheblicher Wundinfektion (B. coli und B. proteus).

Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Tabelle 32.

Oesophagus- und Cardia-Resektionen wegen Ca.

Gesamtzahl der Fälle	: 5	
Prophylaktischer Erfolg	: 2 = 40 %	
Ohne Erfolg	: 3 = 60 %	
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 1	
Infektionen ohne tödlichen Ausgang	: 2	
Nebenwirkungen	: 0	<u>Tabelle 32</u>

Die Gruppe b enthält 4 Magenresektionen und Gastrektomien bei vorliegendem Carcinom. Nur in einem Falle trat als Komplikation eine erhebliche Wundinfektion auf. Die bakteriologische Untersuchung des Wundabstriches ergab Staphylococcus aureus haemolyticus und Escherichia coli. Im Antibiogramm erwiesen sich die Erreger resistent sowohl gegen die Kombination von Penicillin-Streptomycin, als auch gegen Terramycin. Tabelle 33.

Magenresektionen und Gastrektomien bei Ca.

Gesamtzahl der Fälle	: 4	
Prophylaktischer Erfolg	: 3 = 75 %	
Ohne Erfolg	: 1 = 25 %	
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 0	
Infektionen ohne tödlichen Ausgang	: 1	
Nebenwirkungen	: 0	<u>Tabelle 33</u>

Magenresektionen und Gastrektomien wegen eines Ulcus wurden an 5 Patienten durchgeführt. Als Komplikation traten bei einem Patienten eine Wundinfektion (Staphylococcus aureus haemolyticus - sensitiv gegen

Penicillin und Oleandomycin) und bei einem zweiten Patienten eine Pneumonie auf.

Nebenwirkungen des Antibioticums wurden in der ganzen Gruppe b nicht registriert. Tabelle 34.

Magenresektionen und Gastrektomien bei Ulcus

Gesamtzahl der Fälle	: 5	
Prophylaktischer Erfolg	: 3 = 60%	
Ohne Erfolg	: 2 = 40%	
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 0	
Infektionen ohne tödlichen Ausgang	: 2	
Nebenwirkungen	: 0	<u>Tabelle 34</u>

Die durchschnittliche Prophylaxe-Dosis betrug ca. 5 Tage lang täglich 500 mg intravenös.

B₂: Sacro-abdominale Rectumamputationen (a)

25 Patienten erhielten Sigmamycin prophylaktisch. Ein Erfolg wurde in 20 Fällen = 80% erzielt. Ein Therapieversager trat bei einer tödlich verlaufenden Blasenwandphlegmone mit Peritonitis, Parotitis und ausgedehnter Wundinfektion zutage.

Nicht tödliche Infektionen: 2 mal Wundinfektion
1 mal Cystopyelitis (Staph. aur. haem.,
im Antibiogramm sensitiv gegen
Penicillin-Streptomycin und Oleandomycin)

Als Nebenwirkung bildete sich unter der Sigmamycin-Prophylaxe bei einer 59-jährigen Frau eine nekrotisierende Staphylococcen-Enterocolitis aus.

Wenige Tage nach Absetzung von Sigmamycin beobachteten wir bei einem 64-jährigen Patienten eine tödlich verlaufende Coliperitonitis, die infolge einer Nahtinsuffizienz entstanden war, sowie bei einem 60-jährigen Patienten eine Urethritis. Tabelle 35.

Sacro-abdominale Rectum-Amputationen

Gesamtzahl der Fälle	: 25
Prophylaktischer Erfolg	: 20 = 80%
Ohne Erfolg	: 5 = 20%
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 2
Infektionen ohne tödlichen Ausgang	: 3
Nebenwirkungen	: 1

Tabelle 35

Dickdarm-Resektionen (b) wurden in 26 Fällen unter Sigmamycin-Prophylaxe durchgeführt. Eine Infektion mit tödlichem Ausgang trat 2 mal auf: 1 mal generalisierte Peritonitis mit Platzbauch
1 mal schwere Coliperitonitis nach Nahtinsuffizienz.

Komplikationen entstanden durch das Auftreten einer Pneumonie und einer Enterocolitis (Staphylococcus aureus haemolyticus), die als Nebenwirkung auf das Antibioticum zurückgeführt werden muß. Das Ergebnis der Prophylaxe zeigt Tabelle 36.

Dickdarm - Resektionen

Gesamtzahl der Fälle	: 26
Prophylaktischer Erfolg	: 22 = 84,7%
Ohne Erfolg	: 4 = 15,3%
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 2
Infektionen ohne tödlichen Ausgang	: 1
Nebenwirkungen	: 1

Tabelle 36

(c). Diese Gruppe - Ileusoperationen einschließlich Dünndarm-Resektionen - umfaßt neun Patienten, von denen 3 ohne einen Erfolg mit Sigmamycin behandelt wurden. 2 Fälle mit tödlichem Ausgang zeigten eine Pneumonie (85 Jahre alt) und einen Platzbauch mit Peritonitis.

Außerdem trat eine Cystopyelitis (im Urin dichtes Rasenwachstum einer Coliflora) auf, die erst nach einer Euvernil-Therapie abklang. Nebenwirkungen wurden nicht bekannt. Tabelle 37.

Ileusoperationen einschl. Dünndarm-Resektionen

Gesamtzahl der Fälle : 9
Prophylaktischer Erfolg : 6 = 66,7%
Ohne Erfolg : 3 = 33,3%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 2
Infektionen ohne tödlichen Ausgang : 1

Nebenwirkungen : 0 Tabelle 37

Die Prophylaxe in der Gruppe der Darm-Resektionen erstreckte sich durchschnittlich über 4 Tage mit täglich 500 mg intravenös - und über 3 Tage mit täglich 6 stündlich einer Kapsel à 250 mg.

B₃: Operationen an den Gallengängen (Gallengangsplastiken) wurden 14 mal unter einer Sigmamycin-Prophylaxe vorgenommen. Von diesen 14 Patienten kamen drei (alle 70-jährig) ad exitum:

1. infolge einer diffusen Peritonitis, die auch nicht mit Paraxin zu beherrschen war
2. infolge eines Platzbauches, recidivierender Cholangitis und Cholangiolitis mit ausgedehnten Leberabszessen
3. infolge einer schweren Pneumonie und beiderseitiger Parotitis.

Weitere Komplikationen oder Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Tabelle 38.

Eine Prophylaxe wurde durchschnittlich 8 Tage lang betrieben, wobei dem Patienten insgesamt ca. 8000 mg Sigmamycin verabreicht wurden.

Operationen an den Gallengängen

Gesamtzahl der Fälle : 14
Prophylaktischer Erfolg : 11 = 78,7%
Ohne Erfolg : 3 = 21,3%

Infektionen mit tödlichem Ausgang : 3
Infektionen ohne tödlichen Ausgang : 0

Nebenwirkungen : 0 Tabelle 38

B₄: Anderen bedingt aseptischen Operationen haben wir 20 Patienten unterzogen. Als derartige Operationen sahen wir unter anderem an: Hernia femoralis incarcerata - mit und ohne Dünndarm-Resektion - Gangrän, Granatsplitterextraktion aus der Kreuzbeinhöhle, Ablatio cruris bei hochgradiger Arteriosklerose. Von den 20 Patienten endeten 2 letal. Einer verstarb infolge einer Bauchwandphlegmone mit Senkungsabszeß, diffuser Peritonitis und paralytischem Ileus. Ein weiterer Patient kam durch eine ausgedehnte Wundinfektion bei bestehendem Diabetes mellitus und toxisch bedingtem Herz- und Kreislaufversagen ad exitum. Als Komplikationen wurden während der Dauer der Sigmamycin-Prophylaxe registriert:

2 Wundinfektionen
1 Pneumonie
1 Bauchdeckenabszeß
(Staph. aur. haem.)
1 Cystitis

Eine Nebenwirkung trat in Form einer Glossitis auf. Tabelle 39.

Andere bedingt aseptische Operationen

Gesamtzahl der Fälle	: 20
Prophylaktischer Erfolg	: 12 = 60%
Ohne Erfolg	: 8 = 40%
Infektionen mit tödlichem Ausgang	: 2
Infektionen ohne tödlichen Ausgang	: 5
Nebenwirkungen	: 1

Tabelle 39

Die Prophylaxedauer betrug durchschnittlich 8 Tage, wobei einem Patienten ca. 1 000 mg intravenös und 9 000 mg oral in Form von Kapseln à 250 mg verabreicht wurden.

Eine Zusammenfassung des Ergebnisses der prophylaktischen Verabreichung des Breitband-Antibioticums Sigmamycin an 202 Patienten gibt die Tabelle 40 auf Seite 49.

146 Patienten = 72,3% wurden mit Erfolg und nur 56 Patienten = 27,7% wurden ohne Erfolg mit Sigmamycin behandelt.

<u>Prophylaktische Sigmamycin - Medikation</u>			
	Anzahl	mit Erfolg	ohne Erfolg
A.: <u>aseptische Op.</u>			
1. cardiovasculäre Op. einschließlich des EKK	86	59 (68,6%)	27 (31,4%)
2. Knochen-, Sehnen- und Gelenk-Op.	8	8 (100%)	----
B.: <u>bedingt asept. Op.</u>			
1. Oesophagus und Magenresektionen	14	8 (57,2%)	6 (42,8%)
2. Darm-Resektionen	60	48 (80,0%)	12 (20,0%)
3. Gallengangs-Op. und Plastiken	14	11 (78,6%)	3 (21,4%)
4. andere bedingt asep- tische Op.	20	12 (60,0%)	8 (40,0%)
	202	146 (72,3%)	56 (27,7%)
<u>Tabelle 40</u>			

Die Tabelle der Infektkomplikationen (Tab. 41 auf Seite 51) unter der Sigmamycin-Medikation - prophylaktisch und therapeutisch - zeigt , daß in 25 Fällen = 4,5% letal endende Infekte und in 85 Fällen = 15,5% nicht tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten sind.

Die Zahl der Nebenwirkungen mit 20 Fällen = 3,6% stimmt ungefähr mit der Prozentzahl der Nebenwirkungen, die andere Autoren in der klinischen Literatur vertreten, überein.

Die allgemein gefürchtete Enterocolitis, eine nekrotisierende Staphylococcen-Colitis, trat in 8 Fällen = 1,4%, davon in 2 Fällen tödlich verlaufend, auf.

Das Problem der 2 mal aufgetretenen Glossitis sollte vorsichtig behandelt werden, da nicht sicher erwiesen ist, ob sie wirklich eine Nebenwirkung des Antibioticums darstellt.

<u>Infektionskomplikationen unter der Sigmamycin-Medikation</u>			
	gesamt	Prophylaxe	Therapie
Infektionskomplikationen mit Exitus: 25 = 4,5%			
Mediastinitis mit Sepsis	5	4	1
Pneumonie	8	5	3
Peritonitis	10	7	3
Cholangiolitis u. Leberabszess	1	1	
Schwerste Wundinfektion, als Folge: tox. Herz- u. Kreislaufvers.	1	1	
Infektionskomplikationen ohne Exitus: 85 = 15,5%			
Wundinfektionen	47	23	24
Wundrupturen	4		4
Pneumonie	14	10	4
Pleuraempyem	3	1	2
Parotitis	5	1	4
Cystopyelitis	5	4	1
Angina lacunaris	1	1	
Bauchdeckenabszess	2	1	1
Mediastinitis	2	1	1
Subphrenischer Abszeß	2		2
Nebenwirkungen: 20 = 3,6%			
Enterocolitis (Staph. aur. haem.)	8	3	5
Diarrhoe	5	1	4
Exanthem	4		4
Glossitis	2	2	
Erbrechen	1		1
Tabelle 41			

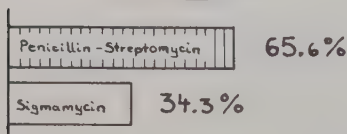
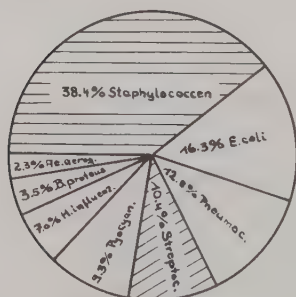
Die in dieser Tabelle angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der mit Sigmamycin prophylaktisch und therapeutisch behandelten Patienten.

Ein Bild über die pathogenen Erreger und ihre Resistenzen sollen die Erreger-Diagramme Nr. 1 - 4 vermitteln. An Hand von 3 Krankheitsgruppen sowie der gesamten anderen Wundinfektionen ist zu erkennen, daß in allen Fällen die pathogenen Staphylococcen an erster Stelle stehen.

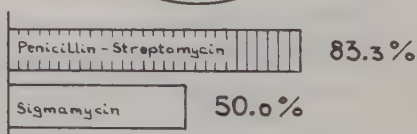
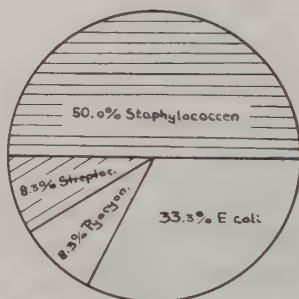
Die Auswertung der Rein- und Mischkulturen ergab:

- | | | |
|---------------------------------|---------|----------------|
| 1. Empyem und Pneumonie | : 38,4% | Staphylococcen |
| 2. Sec.infizierte Unfallwunden | : 50,0% | Staphylococcen |
| 3. Septische Prozesse | : 75,0% | Staphylococcen |
| 4. alle anderen Wundinfektionen | : 41,0% | Staphylococcen |

Darüber hinaus findet man bei Gruppe 1 und 4 eine erhebliche Anzahl anderer pathogener Mikroorganismen. So sind in der ersten Gruppe 16,3% *Escherichia coli* und in der vierten Gruppe die doppelte Zahl, nämlich 34,5% zu finden.



- 1 -



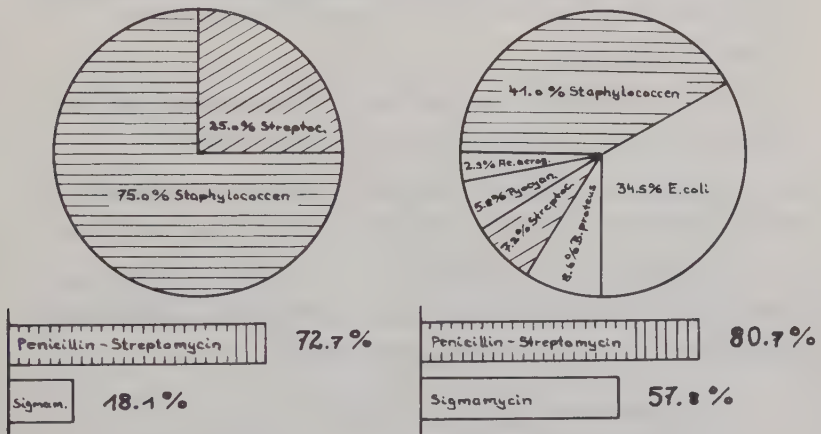
- 2 -

Dagegen treten die Streptococcen - α - und β -haemolysierende Streptococcen - im Vergleich zu chirurgischen Infektionen vergangener Jahrzehnte in den Hintergrund. Vergleichend ergeben sich:

- | | |
|---------------------------------|-----------------------|
| 1. Empyem und Pneumonie | : 10,4% Streptococcen |
| 2. Sec. infizierte Unfallwunden | : 8,3% Streptococcen |
| 3. Septische Prozesse | : 25,0% Streptococcen |
| 4. alle anderen Wundinfektionen | : 7,2% Streptococcen |

Die Feststellung der Resistenzen von *Staphylococcus pyogenes* var. aureus gegenüber der Kombination von Penicillin-Streptomycin und gegenüber der Kombination Tetracyclin-Oleandomycin (Sigmamycin) ist besorgniserregend.

Zwar ist bekannt, daß die Penicillin-Resistenz dieser Erreger in den



letzten Jahren steil angestiegen ist. Jedoch den gleichen Effekt muß man nun auch bei Antibiotica wie Sigmamycin oder zum Teil auch Chloramphenicol (in den hier zur Diskussion stehenden Auswertungen war Chloramphenicol in den meisten Fällen auch dann noch wirksam, wenn Sigmamycin versagte) in Betracht ziehen.

Die *Staphylococci* waren gegenüber Sigmamycin resistent:

- in der 1. Gruppe zu 34,3 Prozent
- in der 2. Gruppe zu 50,0 Prozent
- in der 3. Gruppe zu 18,1 Prozent
- in der 4. Gruppe zu 57,8 Prozent.

Diese Prozentzahlen weisen eindeutig darauf hin, welche Gefahren die unüberlegte Antibiotica-Medikation mit sich bringt. Eine Zunahme der Erreger-Resistenzen ist die Folge. Und parallel dazu müssen die therapeutischen Mißerfolge ansteigen !

Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wird von 547 Patienten der Chirurgischen Klinik der FU Berlin berichtet, die mit dem Breitband-Antibioticum Sigmamycin-Pfizer (Oleandomycin-Tetracyclin im Verhältnis 1 : 2) behandelt worden sind.

Von diesen 547 Patienten erhielten 345 = 63,1% das Antibioticum therapeutisch und 202 = 36,9% das Präparat prophylaktisch.

Die therapeutische Anwendung zeigte in 114 Fällen = 33,1% keinen Erfolg, während 231 Patienten = 66,9% mit Erfolg behandelt wurden.

Einer Prophylaxe blieb in 56 Fällen = 27,7% der Erfolg versagt, während 146 Patienten = 72,3% durch die Prophylaxe eine komplikationslose postoperative Wundheilung erleben konnten.

Gesamtzahl der Sigmamycin-Patienten : 547

Therapeutische Anwendung : 345 = 63,1%

mit Erfolg : 231 = 66,9%

ohne Erfolg : 114 = 33,1%

Prophylaktische Anwendung : 202 = 36,9%

mit Erfolg : 146 = 72,3%

ohne Erfolg : 56 = 27,7%

Gesamt-Ergebnis (Therapie und Prophylaxe)

mit Erfolg : 377 = 68,9%

ohne Erfolg : 170 = 31,1%

Tabelle 42

Das Gesamtergebnis (errechnet aus Therapie und Prophylaxe) zeigt, daß das Sigmamycin in 31,1% aller Fälle erfolglos verabreicht worden ist (Tabelle 42).

Also ca. 1/3 aller Fälle zeigte unter der Sigmamycin-Medikation keinen Erfolg. Das verwundert nicht, wenn - gemäß der bakteriologischen Auswertung - allein ca. 40% aller Staphylococcen resistent gegenüber Sigmamycin waren. Das ist dadurch bedingt, daß eine scheinbar unaufhaltsame Selektion therapieresistenter Erreger abläuft. Es ist daher zu erwarten, daß diese Sigmamycin-Resistenz, die 1958 mit etwa 20% (12% nach RHEUBEN et al.) und 1959 zwischen 30 und 50% angegeben wurde, eine weitere Zunahme erfahren wird, sofern nicht geeignete, resistenzverhindernde Maßnahmen getroffen werden.

Literatur - Verzeichnis

1. Prophylactic Postoperative Antibiotics
J. Barnes, W. G. Pace, D. S. Trump, E. H. Ellison
Read at the 16th Annual Meeting of the Central Surgical
Association, Montreal, Feb. 19, 1959
2. Control of Wound Infection in a Thoracic Surgery Unit
R. Blowers, S. A. Mason, K. R. Wallace, M. Walton
The Lancet, Oct. 15, 1955, 786 - 794
3. Bakteriologische In-vitro-Versuche mit einer Kombination
von Tetracyclin und Oleandomycin (Sigmamycin)
H. Brodhage
Praxis, Nr. 26, 1957, 46. Jg., 579-581
4. Änderung der Resistenzverhältnisse einiger klinisch wichti-
ger Bakterien gegenüber verschiedener Antibiotica in den
Jahren 1954 bis 1957
H. Brodhage
Praxis, Nr. 32, 1958, 47. Jg., 753 - 757
5. Handbuch der Wundbehandlung
C. Brunner
Neue Deutsche Chirurgie, 20, 1926
6. Antibiotic Activity of Oleandomycin-Tetracyclin Combination.
In Vitro Study on 332 Strains of Micrococcus pyogenes var.
aureus, Clinically Isolated
A. Cimmino, A. Boni, N. Orsi
Antibiotics Annual 1957 - 1958, 708 - 715
7. Staphylococcus pyogenes and its Relation to Disease
S. D. Elek
E & S Livingstone LTD Edinburgh and London, 1959
8. Postoperative Lungenkomplikationen und Staphylococcen-
Hospitalismus
F. W. Gierhake, L'Allemand
Langenbecks Arch. Klin. Chirurgie, 287, 1957, 97 - 99
9. Zur präoperativen Händedesinfektion
H. Göpel, G. Rücker, W. Schütz
Der Chirurg, 29. Jg. Heft 10, 1958, 433 - 437
10. Zur präoperativen Darmsterilisierung
H. Götz, Ch. Schliwen
Ärztliche Wochenschrift, 14. Jg., 1959, 881 - 887
11. Über die Prüfung und Wertbestimmung von
Händedesinfektionsmitteln
K. Heicken
Desinfektion, Ausgabe A, 41. Jg., 1949, 8 - 9.

12. Antibiotica - Fibel
L. Heilmeyer, M. Walter
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1954
13. Die klinische Bedeutung der Staphylococcensepsis unter besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe und Therapie
W. Heim
Langenbecks Arch. Klin. Chirurgie, 287, 1957, 86 - 94
14. Zur Frage der Ätiologie der akuten postoperativen Enterocolitis
F. Helmer
Wiener klin. Wochenschrift, 67. Jg. Heft 49, 1955, 949-950
15. Über die dysenterieähnliche, vorzugsweise postoperative Colitis
W. Jacoby
Langenbecks Arch. Klin. Chirurgie, 262, 1949, 236-252
16. Hospitalismus
W. Kikuth
Langenbecks Arch. Klin. Chirurgie, 287, 1957, 65-74
17. Möglichkeiten zur Bekämpfung des Staphylococcen-Hospitalismus
K. Knörr, A. Wallner
Deutsch. Med. Wochenschrift, Nr. 35/II, 82. Jg., 1957, 1473-75
18. Staphylococcenbekämpfung und Resistenzentwicklung in der Geburtshilfe
K. Knörr, G. Jung
Die Medizinische, Nr. 41, 1959, 1905-1908
19. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
H. P. Kuemmerle, A. Senn, P. Rentchnick, N. Goossens
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960
20. Neue Formen des Hospitalismus und ihre Bekämpfung
H. Kunz
Langenbecks Arch. Klin. Chirurgie, 287, 1957, 57-65
21. A Clinical Trial of Sigamycin in 50 Cases of General Surgical Infections
W. M. Levi, F. E. Kredel
The Journal of the South Carolina Medical Association
Vol. LIII, No. 5, 1957
22. Nebenwirkungen der Antibiotica in der Chirurgie
F. Linder
Der Chirurg, Heft 1, 26. Jg., 1955, 7 - 12

23. Kritik der antibiotischen Therapie
F. Linder
Zentralblatt Chirurgie, 81.Jg., 1956, 33a, 1555 - 1561
24. The Problem of the Resistent Organism and Chemotherapeutic Sensitivity in Surgery
F. Linder
Proceedings of the Royal Society of Medicine, Vol. 50,
No. 3, 1957, 153 - 158
25. Chirurgische Staphylococceninfekte und Antibiotica
F. Linder
Langenbecks Arch.Klin.Chirurgie, 287, 1957, 74 - 79
26. Neue Gesichtspunkte der Ätiologie der postoperativen pseudomembranösen Enterocolitis
L. Ludwig
Fortschritt der Medizin, 74.Jg., 1956, 137-138
27. Staphylococcenbedingte Durchfälle nach intravenöser Tetracyclinbehandlung
P. Lundsgaard-Hansen, A. Senn
Schweiz. Med. Wochenschrift, 89 Jg., 1959, 985-987
28. Maßnahmen zur Einschränkung des Staphylococcen-Hospitalismus
G. Maurer
Langenbecks Arch.Klin.Chirurgie, 287, 1957, 80-86
29. Über Hospitalismus und seine Bekämpfung
G. Maurer, F. Lechner
Münchner Med. Wochenschrift, Heft 44, 100.Jg., 1958, 1686-89
30. The Problem of Staphylococcal Infections in the Hospital with Particular Respect to Long-term Medication with Different Antibiotics
G. Maurer
Antibiotics Annual, 1959-1960, 705-709
31. Comparison of the in Vitro Sensitivity of Micrococci to Oleandomycin, Tetracyclin and a Combination of Oleandomycin and Tetracyclin
H. W. McFadden, D. Schelhart
Antibiotics Annual, 1957 - 1958, 514 - 519
32. Medizinische Mikrobiologie
R. Müller
Urban & Schwarzenberg Verlag, München, 1950

33. Zur Frage der Wundheilungsstörungen nach
aseptischen Operationen
P. Ollinger
Brun's Beiträge Klin. Chirurgie, 173, 1942, 230 - 256
34. Staphylococcal Infections in the Hospital and Community
Hospital Environment and Staphylococcal Disease
R. T. Ravenholt, O. H. Ravenholt
Staphylococcal Symposion, American journal of public health
and the nation's health - March 1958, 277 - 287
35. Über die Entwicklung und den heutigen Stand der Lehre von
der Wundinfektion und der abortiven Wundantiseptis
E. v. Redwitz
Münchener Med. Wochenschrift, 74. Jg., 1927, 1441/47
und 1501/06
36. Development of Resistance to Antibiotics by Staphylococci:
A Comparative Study Using Tetracyclin and Oleandomycin
Separately and in Combination
J. A. Rheuben, M. Bullen, E. F. Thomson
The Medical Journal of Australia, 1959, 353-355
37. Bakterielle Wundheilungsstörungen nach aseptischen und
bedingt aseptischen Operationen
G. Rücker, H. Göpel, W. Schütz
Der Chirurg, Heft 4, 31. Jg., 1960, 152-157
38. The Combination of Tetracycline-Oleandomycin in Pleuro-
pulmonary Surgery
A. A. Santas, H. M. Ganora, C. M. Brea
Antibiotics Annual, 1958 - 1959, 306 - 311
39. Zur Bakteriologie und Prophylaxe der Wundinfektion
W. Schütz, H. Göpel, G. Rücker
Langenbecks Arch. Klin. Chirurgie, 289, 1958, 136-142
40. Zur Frage der sogenannten postantibiotischen Enterocolitis
S. Spörlein
Die Medizinische, Nr. 10, 1958, 385 - 391
41. Lehrbuch der Chirurgie
R. Stich - K. H. Bauer
Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1958
42. Beitrag zur Antibioticatherapie
D. Zuckert
Zentralblatt Chirurgie, Heft 28, 83. Jg., 1958, 1411 - 1414.

Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Schütz, Direktor der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Bremen, danke ich herzlichst für die Themenstellung und für die stets freundliche Unterstützung und Beratung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Gert Rücker, Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin, für die Hilfe bei der Beschaffung des erforderlichen Untersuchungsmaterials.

Lebenslauf

Als Sohn des Diplom-Optikers Friedrich Rummel und seiner Ehefrau Hertha Rummel wurde ich, Karl-Fritz Wolfgang Rummel, am 13. Februar 1935 in Dresden geboren. Nach dem Grundschulabschluß 1949 besuchte ich mit gutem Erfolg bis 1953 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zug der Oberschule Dresden-Nord. Eine bereits während der Oberschulzeit im väterlichen Betrieb begonnene Ausbildung als Augenoptiker beendete ich 1954 nach einjährigem Besuch der Berufsfachschule für Augenoptik in Dresden erfolgreich. Im Anschluß daran studierte ich von 1955 bis 1956 zur Ergänzung der Berufsausbildung an der Technischen Hochschule Dresden Optik und Feinmechanik.

1956 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Nachdem ich 12 Semester ordentlich Medizin in Berlin studiert hatte, konnte ich am 6. Oktober 1962 mit der Gesamtnote "gut" das medizinische Staatsexamen bestehen.

Seit dem 1. November 1962 bin ich als Medizinalassistent an der Universitätsfrauenklinik in Berlin tätig.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchungen über die Wirkung von ... auf ... Die Untersuchungen wurden in ... durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass ... Die Untersuchungen wurden in ... durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass ...

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass ... Die Untersuchungen wurden in ... durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass ...

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass ... Die Untersuchungen wurden in ... durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass ...

